

论著·临床研究

汉族人群载脂蛋白 A5 -1131T/C 基因多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析^{*}

翟光华, 马俭良, 李美芬[△]

(南京医科大学附属苏州医院北区检验科, 江苏苏州 215008)

摘要:目的 系统评价汉族人群载脂蛋白 A5 基因(APOA5)-1131T/C 多态性与 2 型糖尿病(T2DM)易感性之间的关系。方法 计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、重庆维普信息数据库及 PubMed 数据库,收集公开发表的 APOA5-1131T/C 多态性与 T2DM 相关文献,以优势比(OR)及 95%置信区间(CI)为合并效应量,采用 RevMan5.3 软件及 Stata15.1 软件进行统计学分析。结果 纳入 12 个病例对照研究,合计病例组 2 715 例,对照组 6 839 例。Meta 分析结果显示:APOA5-1131T/C 多态性与 T2DM 易感性之间呈显著关联[等位基因模型 C vs. T:OR=1.31,95%CI=1.15~1.50, $P<0.05$;纯合子模型 CC vs. TT:OR=1.58,95%CI=1.32~1.89, $P<0.05$;杂合子模型 TC vs. TT:OR=1.42,95%CI=1.19~1.69, $P<0.05$;显性遗传模型(CC+TC) vs. TT:OR=1.36,95%CI=1.11~1.67, $P=0.003$;隐性遗传模型 CC vs. (TC+TT):OR=1.49,95%CI=1.25~1.77, $P<0.05$]。结论 中国汉族人群 APOA5 基因-1131T/C 多态性与 T2DM 易感性显著相关,C 等位基因可增加 T2DM 发病风险。

关键词:2 型糖尿病; 载脂蛋白 A5; 基因多态性; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.010

中图法分类号:R589.2

文章编号:1673-4130(2019)11-1321-05

文献标识码:A

Association between apolipoprotein A5-1131T/C polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: A meta-analysis^{*}

ZHAI Guanghua, MA Jianliang, LI Meifen[△]

(Department of Clinical Laboratory, North District of Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215008, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the association between apolipoprotein A5 (APOA5)-1131T/C polymorphism and type 2 diabetes mellitus (T2DM) susceptibility. **Methods** The related literatures on APOA5-1131T/C polymorphism and type 2 diabetes mellitus susceptibility were retrieved from China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Database, VIP database and PubMed by computer, odds ratio (OR) and its 95%CI were taken as pooled effects. The RevMan 5.3 software and Stata 15.1 software were adopted to conduct the statistical analysis. **Results** A total of 12 case-control studies met all inclusion criteria and were included in this meta-analysis, with 2 715 cases in the case group and 6 839 cases in the control group. The results of Meta showed that APOA5-1131T/C polymorphism was significantly associated with increased susceptibility to T2DM [C vs. T: OR=1.31, 95%CI=1.15-1.50, $P<0.05$; CC vs. TT: OR=1.58, 95%CI=1.32-1.89, $P<0.05$; TC vs. TT: OR=1.42, 95%CI=1.19-1.69, $P<0.05$; (CC+TC) vs. TT: OR=1.36, 95%CI=1.11-1.67, $P=0.003$; CC vs. (TC+TT): OR=1.49, 95%CI=1.25-1.77, $P<0.05$]. **Conclusion** APOA5-1131 T/C polymorphism may be associated with T2DM susceptibility and allele C may increase risk of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; apolipoprotein A5; gene polymorphism; meta-analysis

血脂水平升高是 2 型糖尿病(T2DM)患者代谢异常的主要特征之一。研究表明,载脂蛋白 A5 (APOA5)基因启动子区域-1131T/C 基因多态性与人 群血脂代谢密切相关^[1-2]。近年来,国内外已有多篇

^{*} 基金项目:苏州市科技计划指导性项目(SYSD2017115)。

作者简介:翟光华,男,副主任技师,主要从事临床化学和基因诊断研究。 [△] 通信作者, E-mail:lmf1963@163.com。

本文引用格式:翟光华,马俭良,李美芬.汉族人群载脂蛋白 A5 -1131T/C 基因多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11):1321-1324.

研究 APOA5-1131T/C 多态性与 T2DM 相关性的报道^[3-10],但是各个研究间结果差异性较大。对已有研究进行 Meta 分析是解决研究结果之间不一致的有效办法,为客观评价 APOA5-1131T/C 多态性与中国人人群 T2DM 易感性之间的关系,笔者对既往的有关研究进行了 Meta 分析,以期 T2DM 易感性提供更多循证学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集已发表的有关中国汉族人群 APOA5-1131T/C 多态性与中国人人群 T2DM 易感性的研究资料,以 T2DM 患者为研究病例,以无糖尿病证据的健康人群为对照组,通过检测研究病例和对照人群中 APOA5-1131T/C 等位基因 T 和 C 的分布频率,以及 TT、TC 和 CC 基因型构成比,分析研究 APOA5-1131T/C 多态性与 T2DM 易感性之间的关系。

1.2 文献检索策略 中文检索以“载脂蛋白 A5”、“基因多态性”或“单核苷酸多态性”,“糖尿病”作为主题词联合检索中国期刊全文数据库、万方数据库和重庆维普信息数据库,英文检索以“Apolipoprotein A5” or “Apolipoprotein AV” or “APOA5” or “APOAV”、“polymorphism” or “SNP” or “mutation”、“Diabetes Mellitus” or “Diabetes”为主题词检索 PubMed 数据库上同期发表的中国人人群资料,检索时限均为建库至 2018 年 4 月。同时追溯纳入文献的参考文献,补充获取相关研究。

1.3 文献纳入标准及质量评分 由 2 位研究者共同对获得的文献进行质量评价并取得一致意见:(1)研究对象均为中国汉族人群;(2)均为独立研究,重复报

道者,取其资料最完整的文献;(3)均为病例对照研究,病例组为 T2DM 患者,对照组为无糖尿病证据的健康人群;(4)符合哈迪-温伯格平衡(HWE)定律。采用资料提取表提取数据,提取内容包括第一作者姓名、文献发表年份、研究所在地区、样本量以及病例对照组基因型等。纳入研究的方法学质量采用 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)量表进行评价,如有争议则相互讨论再作评价,NOS 评分≥7 为高质量文献。

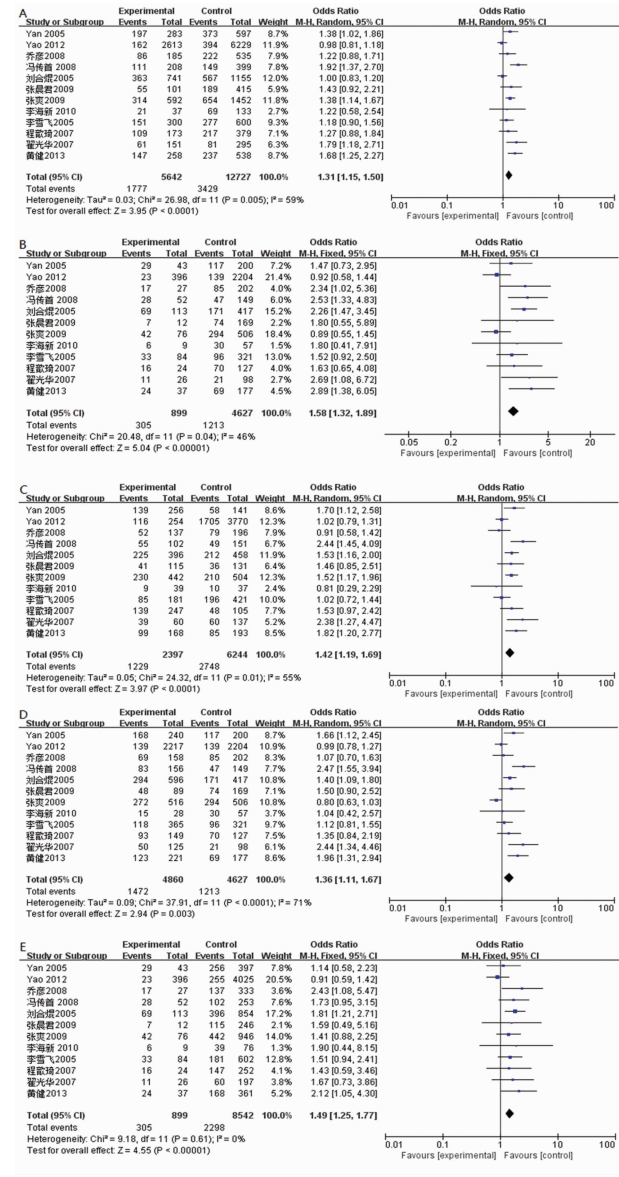
1.4 统计学处理 (1)对所选择的研究基因型分布进行 HWE 检验,要求对照组符合 HWE 定律;(2)应用 Begg’s 漏斗图分析纳入文献是否存在明显的发表偏倚;(3)计算各研究等位基因频率与优势比(OR)及其 95%置信区间(95%CI);(4)对各研究的结果进行异质性检验,并根据检验结果选用相应的数据合并方法。若各研究间无显著异质性($I^2<50\%$, $P>0.10$),则采用固定效应模型进行数据合并,计算总 OR 值;反之,则采用随机效应模型进行数据合并,计算总 OR 值。采用 Meta 分析软件包 RevMan5.3 及统计分析软件包 Stata15.1 进行数据统计与分析,采用双侧检验,显著性水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献检索结果及纳入研究的文献基本特征 依据制定的检索策略,共检索出 19 篇关于中国汉族人群 APOA5-1131T/C 多态性与中国人人群 T2DM 关系的研究,其中 2 篇为重复性研究,5 篇研究的对照组不符合 HWE 定律,故予以剔除。最后共 12 篇文献纳入本研究,其中 5 篇为博硕士毕业论文,共计 T2DM 病例 2 715 例,对照组 6 839 例。纳入研究的文献特征见表 1。

表 1 纳入研究的文献基本特征

第一作者	发表年份	地区	病例组/对照组 (n/n)	病例组基因型(n)			对照组基因型(n)			HWE 检验 (P)	NOS 评分
				TT	TC	CC	TT	TC	CC		
刘合焜 ^[3]	2005	四川	465/502	171	225	69	246	212	44	0.92	8
李雪飞 ^[4]	2005	四川	214/472	96	85	33	225	196	51	0.40	8
YAN ^[5]	2005	北方	285/155	117	139	29	83	58	14	0.41	8
程歆琦 ^[6]	2007	北方	275/113	108	139	28	57	48	8	0.62	9
翟光华 ^[7]	2007	江苏	71/152	21	39	11	77	60	15	0.51	8
乔彦 ^[8]	2008	四川	154/206	85	52	17	117	79	10	0.47	8
冯传首 ^[9]	2008	山东	130/175	47	55	28	102	49	24	0.06	8
张晨君 ^[10]	2009	新疆	122/137	74	41	7	95	36	5	0.50	8
张爽 ^[11]	2009	湖南	484/538	212	230	42	294	210	34	0.67	8
李海新 ^[12]	2010	河北	45/40	30	9	6	27	10	3	0.17	7
YAO ^[13]	2012	江苏	278/4 143	139	116	23	2 065	1 705	373	0.43	7
黄健 ^[14]	2013	贵州	192/206	69	99	24	108	85	13	0.49	7



注:A 为等位基因模型;B 为纯合子模型;C 为杂合子模型;D 为显性遗传模型;E 为隐性遗传模型

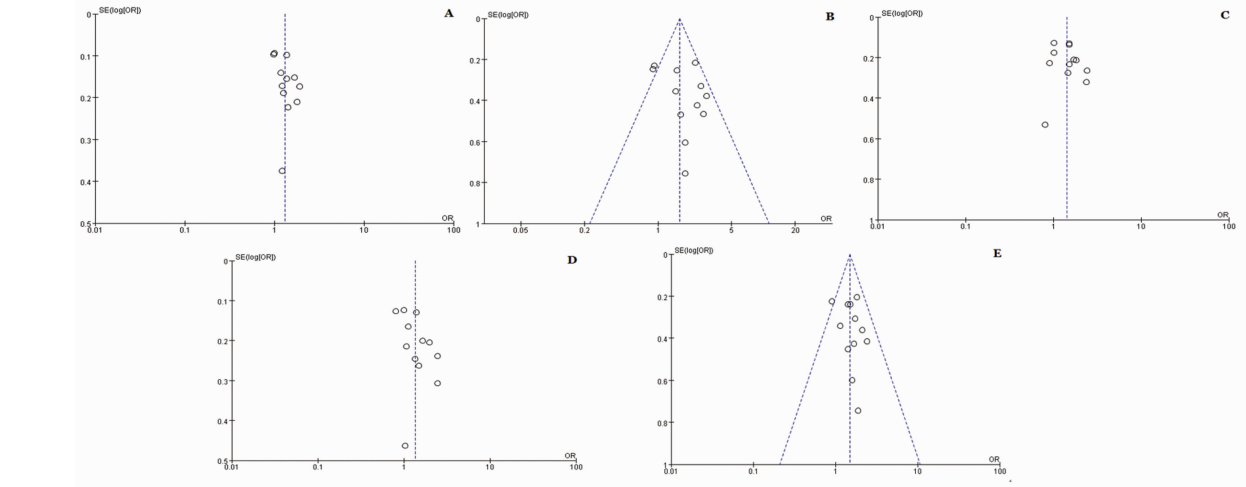
图 1 APOA5 -1131T/C 基因多态性与 T2DM 相关性的 Meta 分析森林图

2.2 Meta 分析结果 对入选研究进行异质性检验,结果显示,隐性遗传模型[CC *vs.* (TC+TT)]和纯合子模型(CC *vs.* TT)各研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行合并分析;等位基因模型(C *vs.* T)、显性遗传模型[(CC+TC) *vs.* TT]和杂合子模型(TC *vs.* TT)各研究间存在明显异质性,故采用随机效应模型进行合并分析。如表 2 及图 1 所示, APOA5-1131T/C 多态性与 T2DM 易感性之间显著关联[等位基因模型 C *vs.* T:OR=1.31,95%CI=1.15~1.50,P<0.05;纯合子模型 CC *vs.* TT:OR=1.58,95%CI=1.32~1.89,P<0.05;杂合子模型 TC *vs.* TT:OR=1.42,95%CI=1.19~1.69,P<0.05;显性遗传模型(CC+TC) *vs.* TT:OR=1.36,95%CI=1.11~1.67,P=0.003;隐性遗传模型 CC *vs.* (TC+TT):OR=1.49,95%CI=1.25~1.77,P<0.05]。

表 2 APOA5 -1131T/C 基因多态性与 T2DM 易感性的 Meta 分析结果

对比模型	OR	95%CI	P	异质性检验		效应模型
				P	I ² (%)	
C <i>vs.</i> T	1.31	1.15~1.50	<0.000 10	0.005 0	59	随机效应
CC <i>vs.</i> TT	1.58	1.32~1.89	<0.000 01	0.040 0	46	固定效应
TC <i>vs.</i> TT	1.42	1.19~1.69	<0.000 10	0.010 0	55	随机效应
(CC+TC) <i>vs.</i> TT	1.36	1.11~1.67	0.003 00	<0.000 1	71	随机效应
CC <i>vs.</i> (TC+TT)	1.49	1.25~1.77	<0.000 01	0.610 0	0	固定效应

2.3 发表偏倚评估及敏感性分析 采用 RevMan5.3 软件,以各研究的 OR 值为横坐标,SE(log[OR])值为纵坐标绘制 Begg's 漏斗图,结果显示,5 种遗传模型的研究在漏斗两侧的分布对称性较好,无明显发表偏倚(图 2)。采用 Stata15.1 软件进一步做 Egger's 检验,结果亦提示无明显发表偏倚(P>0.05)。采用逐一剔除法进行敏感性分析,结果显示 5 种遗传模型合并 OR 值无明显改变,提示本研究结果较稳定。



注:A 为等位基因模型;B 为纯合子模型;C 为杂合子模型;D 为显性遗传模型;E 为隐性遗传模型

图 2 各种遗传模型发表偏倚的 Begg's 漏斗图

3 讨 论

APOA5 基因是 2001 年在 APOA1/C3/C4 基因簇中发现的新的载脂蛋白基因,位于染色体 11q23,基因全长 1 889 bp,由 4 个外显子、3 个内含子构成,编码 366 个氨基酸。目前 NCBI 单核苷酸多态性数据库收录了 APOA5 基因内及附近区域多个多态性位点,其中,研究较多的-1131T>C(SNP3)、c.-3A>G(Kodak)、c.56C>G(S19W)、IVS3+476G>A(SNP2)、c.1259T>C(SNP1)、c.553G>T 等 SNPs 与脂质代谢有密切的关系,已经成为近年来的研究热点。-1131T>C 多态性与 T2DM 易感性亦具有明显的相关性,但结论不一致。本研究对既往有关 APOA5 基因-1131T>C 多态性与中国汉族人 T2DM 相关性的研究进行了 Meta 分析,为中国汉族人 T2DM 与 APOA5 基因-1131T>C 多态性的相关性提供了客观的循证医学证据。

由于不同种族人群所涉及到的遗传背景不同,本研究在文献选择上,仅纳入中国汉族人群,避免人群分层偏倚。笔者以前的研究发现,CC 纯合子患 T2DM 的风险是 TT 纯合子的 3.75 倍($OR=3.75$, $95\%CI:1.57\sim8.92$),C 等位基因携带者患 T2DM 的风险较非 C 等位基因携带者升高 2.28 倍($OR=3.28$, $95\%CI:1.44\sim7.48$)^[7]。本 Meta 分析结果显示,在等位基因模型、纯合子模型、杂合子模型、显性遗传模型和隐性遗传模型中 APOA5 基因-1131T>C 多态性位点与中国汉族人群 T2DM 易感性均存在明显关系,C 等位基因携带者个体具有较高的 T2DM 发病风险,与笔者之前的研究结果一致。冷爱枝等^[15]对 126 例哈萨克族 T2DM 患者和 63 例哈萨克族正常糖耐量者研究发现,两组人群的基因型和等位基因频率差异无统计学意义($P>0.05$),提示 APOA5-1131T>C 基因多态性与哈萨克族的 T2DM 未见关联。张晨君^[10]针对维吾尔族人群的研究,共 122 例 T2DM 患者和 137 例健康对照者,结果亦未发现两组人群的基因型和等位基因频率差异有统计学意义($P>0.05$),提示 APOA5-1131T>C 基因多态性与维吾尔族的 T2DM 无相关性。由此可见,同为中国人群,汉族人群与其他人群的研究结果不一致,原因可能与各研究所选择的种族、地域及研究的样本大小有关。

基因多态性与疾病易感性的相关性研究是目前分子流行病学研究中的热点,但往往会出现研究结果不一致的现象。Meta 分析通过荟萃同类研究的资料而达到增大样本量,进而增加统计效能的目的,可以得到相对准确的结果。但同时也不可避免地带入一些混杂因素的影响,如人们更容易接受阳性结果论文的发表偏倚、入选研究之间病例选择不一致、病情严

重程度不一、研究方法不同等。在本研究中,笔者在作 Begg's 漏斗图的基础上,运用效能很高的 Egger's 检验对漏斗图的对称性作了客观的评估,显示研究的分布基本对称,提示无明显的发表偏倚。尽管本研究所纳入的 12 组资料所报道有关 APOA5-1131T>C 基因多态性与 T2DM 关系的结果不尽一致,分别采用固定效应模型或随机效应模型进行合并分析,灵敏度分析结果显示,5 种遗传模型合并 OR 值无明显改变,提示本研究结果比较可靠。本 Meta 分析显示,在涉及总人数为 9 554 例的 APOA5-1131T>C 多态性研究中,C 等位基因携带者发生 T2DM 风险是 T 等位基因携带者的 1.31 倍($OR=1.31$, $95\%CI$ 为 $1.15\sim1.50$, $P<0.05$);CC 纯合子个体患 T2DM 的风险相对 TC 杂合子个体和 TT 纯合子个体升高 49%(OR 为 1.49 , $95\%CI:1.25\sim1.77$, $P<0.05$),提示 APOA5-1131T>C 基因多态性可能与 T2DM 易感性有关。

4 结 论

尽管本研究制订了较为科学、完善的检索策略,但仍然具有一定局限性:(1)纳入研究均为正式发表的文献,尽管未提示明显的发表偏倚,尚不能排除潜在发表偏倚可能;(2)本研究纳入文献较少,且主要以中国人群为主,限制了结论的代表性;(3)未考虑其他重要混杂因素如年龄、性别、基因-基因及基因-环境间相互作用的影响。要得出更准确的结果,仍有待于统计方法的改进和更多高质量研究的结果,需要更多中心、大样本、同质性好的病例对照研究,以提供更科学、全面的评价,从而为临床治疗提供更可靠的证据。

参考文献

- [1] VAN DER VLIET H N, SAMMELS M G, LEEGWATER A C, et al. Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration [J]. J Biol Chem, 2001, 276(48): 44512-44520.
- [2] PENNACCHIO L A, OLIVIER M, HUBACEK J A, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. Science, 2001, 294(5540): 169-173.
- [3] 刘合焜. 载脂蛋白 APOA1/C3/A4/A5 基因簇与冠心病、糖尿病脂代谢相关性研究[D]. 四川: 四川大学, 2005.
- [4] 李雪飞. 载脂蛋白 APOA5 单核苷酸多态性与 II 型糖尿病的关联研究[D]. 福建: 福建医科大学, 2005.
- [5] YAN S K, CHENG X Q, SONG Y H, et al. Apolipoprotein A5 gene polymorphism-1131T>C: association with plasma lipids and type 2 diabetes mellitus with coronary heart disease in Chinese[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(6): 607-612.
- [6] 程歆琦, 鄢盛恺, 宋耀虹, 等. 汉族人载(下转第 1329 页)

参考文献

- [1] MAJOWICZ S E, MUSTO J, SCALLAN E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(6): 882-889.
 - [2] BULA-RUDAS F J, RATHORE M H, MARAQA N F. *Salmonella* infections in childhood[J]. *Adv Pediatr*, 2015, 62(1): 29-58.
 - [3] UCHE I V, MACLENNAN C A, SAUL A. A systematic review of the incidence, risk factors and case fatality rates of Invasive Nontyphoidal salmonella (iNTS) disease in Africa (1966 to 2014)[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(1): 0005118.
 - [4] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 非伤寒沙门菌感染[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 1030-1033.
 - [5] WEN S C, BEST E, NOURSE C. Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: Review of literature and recommendations for management [J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53(10): 936-941.
 - [6] 曲梅, 黄瑛, 吕冰, 等. 北京市肠道门诊腹泻儿童沙门菌感染状况和耐药性分析[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(22): 4091-4095.
 - [7] LI Y F, XIE X B, XU X B, et al. Nontyphoidal salmonella infection in children with acute gastroenteritis: prevalence, serotypes, and antimicrobial resistance in Shanghai, China[J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2014, 11(3): 200-206.
 - [8] ZHANG K, DUPONT A, TOROW N, et al. Age-dependent enterocyte invasion and microcolony formation by *Salmonella*[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(9): e1004385.
 - [9] 许云敏, 杜艳, 单斌, 等. 2005—2014 年 CHINET 沙门菌属细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(3): 294-301.
 - [10] HENDRIKSEN R S, VIEIRA A R, KARLSMOSE S, et al. Global monitoring of *Salmonella* serovar distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007 [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2011, 8(8): 887-900.
 - [11] BHUNIA A K. *Salmonella enteric* [M]. New York: Springer, 2018: 271-287.
 - [12] WU C, YAN M, LIU L, et al. Comparative characterization of nontyphoidal *Salmonella* isolated from humans and food animals in China, 2003-2011 [J]. *Heliyon*, 2018, 4(4): e00613.
 - [13] CHAO G X, WANG C, WU T Q, et al. Molecular epidemiology and antibiotic resistance phenotypes and genotypes of salmonellae from food supply chains in China [J]. *Food Control*, 2017, 77(12): 32-40.
 - [14] HU Y J, HE Y Y, WANG Y R, et al. Serovar diversity and antimicrobial resistance of non-typhoidal *Salmonella enterica* recovered from retail chicken carcasses for sale in different regions of China[J]. *Food Control*, 2017, 81(6): 46-54.
 - [15] BALASUBRAMANIAN R, IM J, LEE J S, et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 6(3): 1-6.
 - [16] ANDOH L A, AHMED S, OLSEN J E. Prevalence and characterization of *Salmonella* among humans in Ghana [J]. *Trop Med Health*, 2017, 45(1): 3.
- (收稿日期: 2018-11-18 修回日期: 2019-01-26)
-
- (上接第 1324 页)
- 脂蛋白 A5 基因-1131T>C 多态性与 2 型糖尿病合并冠心病的相关性研究[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2007, 7(4): 189-194.
- [7] 翟光华, 闻平, 郭兰芳, 等. II 型糖尿病患者 APOA5-1131T-C 基因多态性与血脂代谢和胰岛素抵抗的关系研究[J]. *遗传*, 2007, 29(5): 541-546.
 - [8] 乔彦, 刘瑞, 田浩明, 等. 载脂蛋白 A5 基因-1131T/C 多态性与 2 型糖尿病血脂及其颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2008, 39(6): 965-968.
 - [9] 冯传首. CYP11B2 和 ApoA5 基因多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性[D]. 山东: 青岛大学, 2008.
 - [10] 张晨君. 维吾尔族、汉族 APOA5、APOB、CETP 基因与冠心病合并糖尿病血脂的研究[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2009.
 - [11] 张爽. 汉族人载脂蛋白基因 A5-1131T/C 多态性与 2 型糖尿病发病风险的关联探讨[D]. 湖南: 中南大学, 2009.
 - [12] 李海新. 2 型糖尿病肾病患者 ApoA5-1131T/C 基因多态性与脂蛋白 a 水平相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 25(6): 92-93.
 - [13] YAO W M, ZHANG H F, ZHU Z Y, et al. Genetically elevated levels of circulating triglycerides and brachial-ankle pulse wave velocity in a Chinese population[J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(4): 265-270.
 - [14] 黄健, 黄韻祝, 杨国珍, 等. 贵州汉族人群载脂蛋白 A5-1131T>C 及 56C>G 基因多态性与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(11C): 3913-3916.
 - [15] 冷爱枝, 刘珊, 肖辉. CETP、ApoA5 基因多态性与哈萨克族 II 型糖尿病的关联研究[J]. *国外医学医学地理分册*, 2015, 36(4): 278-283.
- (收稿日期: 2018-11-06 修回日期: 2019-01-14)